

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 21 日 (21.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/76473 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/48, 35/78, C12N 9/99 Naomi [JP/JP]. 岡崎具視 (OKAZAKI, Tomomi) [JP/JP]. 伊福政二 (IFUKU, Ohji) [JP/JP]. 青木宏文 (AOKI, Hirofumi) [JP/JP]. 海塩健一 (UMISHIO, Kenichi) [JP/JP]; 〒223-8553 神奈川県横浜市港北区新羽町1050 株式会社 資生堂 第一リサーチセンター内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03717
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 8 日 (08.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 高野俊彦, 外(TAKANO, Toshihiko et al.); 〒162-0834 東京都新宿区北町32-802 高野・志波国際特許事務所内 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/168107 1999 年 6 月 15 日 (15.06.1999) JP (81) 指定国 (国内): CN, US.
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座7-5-5 Tokyo (JP). 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田直美 (OTA, 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: EXTERNAL PREPARATIONS FOR SKIN WHITENING

(54) 発明の名称: 美白用皮膚外用剤

(57) Abstract: External preparations for skin whitening characterized by containing an extract of a plant belonging to the genus *Withania*, *Solanaceae*. These preparations exert an excellent whitening effect.

(57) 要約:

ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物を含有することを特徴とする美白用皮膚外用剤である。優れた美白効果を有する美白用皮膚外用剤を提供することができる。

WO 00/76473 A1

明細書

美白用皮膚外用剤

5 技術分野

本発明は美白用皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、皮膚美白効果が著しく改良された安全性の高い美白用皮膚外用剤に関する。

背景技術

- 10 皮膚のしみ、そばかすなどの色素沈着は、ホルモンの異常や紫外線の刺激がきっかけとなって、表皮色素細胞内でのメラニン色素が形成され、表皮に過剰に沈着することにより発生する。

- このメラニン色素は、表皮基底層にあるメラニン細胞（メラノサイト）内のメラニン生成顆粒（メラノソーム）において産生され、生成したメラニン
15 は、表皮細胞に取り込まれ、表皮へ拡散する。このメラノサイト内における生化学反応は、次のようなものと推定されている。

- すなわち、必須アミノ酸であるチロシンが酵素チロシナーゼの作用によりドーパを経てドーパキノンになり、これが酵素的又は非酵素的酸化作用により、赤色色素及び無色色素を経て黒色のメラニンへ変化する過程がメラニン
20 色素の生成過程である。

したがって、反応の第一段階であるチロシナーゼの作用を抑制することが、メラニン色素産生の抑制に重要である。

- 従来、しみ、そばかすを防止するために、メラニンの生成を抑制する物質について研究され、例えば、L-アスコルビン酸を大量に投与する方法、グルタチオン等を注射する方法、あるいは、ハイドロキノン、コウジ酸、シス
25 テインなどを軟膏、クリーム、ローションなどの皮膚外用剤に配合して、局

2

所に塗布するなどの方法がとられている。

しかしながら、これらのものの多くは、安定性、安全性、匂い等の面において問題があり、また、期待できる効果は弱く、未だ満足のいくものではなかった。

- 5 本発明者等は、上述の事情に鑑み、優れた美白効果を有し、安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得るべく鋭意研究を重ねた結果、ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物が、チロシナーゼ活性抑制効果並びにメラニン生成抑制作用を有し、この抽出物を皮膚外用剤に配合すると、優れた美白効果を有する皮膚外用剤が得られることを
- 10 見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた美白効果を有し、安定性及び安全性の高い美白用皮膚外用剤を提供することを目的とする。

発明の開示

- 15 すなわち、本発明は、ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物を含有することを特徴とする美白用皮膚外用剤を提供するものである。

- また、本発明は、前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物が、ムサリ (慣用名 ; Musali、学名 ; *Withania somnifera*) であることを特徴とする前記の美白用皮膚外用剤を提供するものである。
- 20

- さらに、本発明は、前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物の含有量が、美白用皮膚外用剤全量に対して0.0001~20.0重量%であることを特徴とする前記の美白用皮膚外用剤を提供するものである。
- 25

また、本発明は、前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (W i

3

t h a n i a) 属植物の抽出物の含有量が、美白用皮膚外用剤全量に対して 0.0001~20.0重量%であることを特徴とする前記の美白用皮膚外用剤を提供するものである。

さらに、本発明は、前記の美白用皮膚外用剤を皮膚に適用することを特徴
5 とする皮膚の美白方法を提供するものである。

また、本発明は、ナス科 (S o l a n a c e a e) ウィザニア (W i t h a n i a) 属植物の抽出物からなることを特徴とするメラニン生成抑制剤を提供するものである。

さらに、本発明は、前記ナス科 (S o l a n a c e a e) ウィザニア (W
10 i t h a n i a) 属植物が、ムサリ (慣用名 ; M u s a l i、学名 ; *Withania somnifera*) であることを特徴とする前記のメラニン生成抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、ナス科 (S o l a n a c e a e) ウィザニア (W i t h a n i a) 属植物の抽出物からなることを特徴とするチロシナーゼ活性抑制
15 剤を提供するものである。

さらに、本発明は、前記ナス科 (S o l a n a c e a e) ウィザニア (W i t h a n i a) 属植物が、ムサリ (慣用名 ; M u s a l i、学名 ; *Withania somnifera*) であることを特徴とする前記のチロシナーゼ活性抑制剤を提供するものである。

20

図面の簡単な説明

図 1 は、ムサリ抽出物のチロシナーゼプロモーター活性変化を表わすグラフである。

図 2 は、ムサリ抽出物のチロシナーゼタンパク発現量変化を表わすグラフ
25 である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に用いるナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物としては、ムサリ (慣用名; Musali、学名; *Withania*
5 *somnifera*) が好適である。ムサリ (慣用名; Musali、学名; *Withania*
somnifera) は、ネパール、インド西部および南アフリカに分布するナス科ウ
ィザニア属植物である。ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (W
ithania) 属植物の抽出物のメラニン生成抑制作用は、本発明者によっ
て初めて見出された効果であり、美白剤、美白用皮膚外用剤への応用は全く
10 知られていない。

本発明に用いる抽出物は、上記植物の葉、地下茎を含む茎、果実等植物全
草を抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、ろ過し、濃縮して用いら
れる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常、抽出に用いられる溶媒であれ
ば何でもよく、例えば、エタノール等のアルコール類、含水アルコール、ア
15 セトン、酢酸エチルエステル等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせて用い
ることができる。

本発明の皮膚外用剤に配合されるナス科 (Solanaceae) ウィザ
ニア (Withania) 属植物の抽出物の配合量は特に限定はされないが、
一般には皮膚外用剤全量に対して、乾燥物として 0.0001~20 重量%、
20 好ましくは 0.001~10 重量%、特に好ましくは 0.01~7 重量%配
合される。この配合量が 0.0001 重量%未満では皮膚外用剤の美白効果
が乏しくなる傾向にあり、逆に、20 重量%を超えて配合しても効果の増加
は実質上望めないし、皮膚外用剤への配合も難しくなる傾向にある。

本発明の美白用皮膚外用剤には上記した必須成分の他に、通常、化粧品や
25 医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば、油分、湿潤剤、紫外
線吸収剤、酸化防止剤、界面活性剤、防腐剤、保湿剤、香料、水、アルコー

5

ル、増粘剤等を必要に応じて適宜配合し、常法により製造することができる。

本発明の皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば、化粧水などの可溶化系、乳液、クリームなどの乳化系、軟膏、分散液、パックなど、従来の皮膚外用剤に用いられるいずれの剤型でもかまわない。

5

実施例

次に実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例によって限定するものではない。なお、以下の実施例において配合量は重量%である。

- 10 まず、実施例に先立ち、本発明に用いる植物抽出物のメラニン生成抑制効果、チロシナーゼ活性抑制効果及び美白効果についての試験方法及び評価方法について説明する。配合量は重量%を表す。

1. ムサリ抽出物の調整

- 15 ムサリ(慣用名; *Musa ali*、学名; *Withania somnifera*)の原草(根部分)を室温で1週間メタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、ムサリ抽出物を得た。この抽出物をDMSOに1重量%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、以下の試験及び実施例に用いた。

20 2. 細胞培養方法

- マウス由来のB16メラノーマ培養細胞を使用した。10%FBSおよびテオフィリン(0.09mg/ml)を含むイーグルEM培地でCO₂インキュベーター(95%空気、5%二酸化炭素)内、37℃の条件下で培養した。培養24時間後に試料溶液を終濃度(抽出乾燥物換算濃度)で10⁻²~10⁻⁵重量%になるように添加し、さら
25 に3日間培養を続け、以下の方法でメラニン生成量の視感判定及びチロシナーゼ活性を測定した。

3. メラニン生成量の視感判定

96ウェルのプレートのフタの上に拡散板を置き、倒立顕微鏡で細胞内のメラニン量を観察し、植物抽出物を添加していない試料(基準)の場合と比較した。その結果を「表1」に示した。

又、比較例として、すでにメラニン生成抑制作用のあることが知られているケイガイ(シソ科オドリコソウ亜科)抽出物についても上記と同様の試験を行なった。その結果を併せて「表1」に示す。

<判定基準>

- ：基準と比較して白い(基準と比較してメラニン量が少ない)
- △：基準と比較してやや白い(基準と比較してメラニン量がやや少ない)
- ×：基準と同程度(基準と比較して同程度のメラニン量)

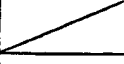
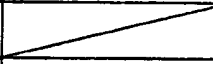
4. チロシナーゼ活性の測定

- 測定前にウェル中の培地を除去し、PBS100 μ lで2回洗う。各ウェルに45 μ lの1%トライトンX(ローム・アンド・ハース社製商品名、界面活性剤)を含むPBSを加える。1分間プレートを振動させ、よく細胞膜を破壊し、マイクロプレートリーダーで475nmの吸光度を測定してこれを0分時の吸光度とした。その後、すばやく5 μ lの10mMのL-DOPA溶液を加えて、37℃のインキュベーターに移し、60分間反応させた。1分間プレートを振動させ、60分時の吸光度(475nm)を測定した。植物抽出物を添加していない試料(コントロール)の場合の0分時と60分時の吸光度差に対する植物抽出物添加試料の前記吸光度差の減少分をチロシナーゼ活性抑制率(%)とした。その結果を「表1」に示す。

- また、比較例として、すでにチロシナーゼ活性抑制作用があることが知られているケイガイのエタノール抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果を合わせて「表1」に示す。なお、表中、－は、コントロールに比

べて、危険率5%以内で有意な差が認められなかったことを意味する。

表 1

濃度 (重量%)	メラニン生成抑制効果			チロシナーゼ活性抑制率 (%)	
	0 %	$10^{-3}\%$	$10^{-2}\%$	$10^{-3}\%$	$10^{-2}\%$
ムサリ抽出物	×	○		76 %	
ケイガイ抽出物	×	×	×	—	55 %

「表 1」より、ムサリ抽出物は、ケイガイ抽出物に比べ、優れたメラニン
5 生成抑制効果及びチロシナーゼ活性抑制効果を有することが分かる。

5. 美白効果試験

[試験方法]

夏期の太陽光に4時間(1日2時間で2日間)晒された被験者66名の上腕内側部
10 皮膚を対象として太陽光に晒された日の5日後より、各試料を朝夕1回ずつ4
週間塗布した。パネルを一群6名に分けて11群とし、下記処方のローション
を調整し、これを試料として試験を行った。

「ローション」

(アルコール相)		重量%
15	95 %エタノール	25.0
	ポリオキシエチレン (25モル) 硬化ヒマシ油エーテル	2.0
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	薬剤 (「表 2」記載)	「表 2」記載量
20	(水相)	
	グリセリン	2.0
	プロピレングリコール	1.0
	イオン交換水	残余

8

(製法) 水相、アルコール相を調製後可溶化する。

[評価方法]

使用後の淡色化効果を下記の判定基準に基づいて判定した。

(判定基準)

- 5 ◎：被験者のうち著効及び有効の示す割合が80%以上の場合。
 ○：被験者のうち著効及び有効の示す割合が50%～80%未満の場合。
 △：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30%～50%未満の場合。
 ×：被験者のうち著効及び有効の示す割合が30%未満の場合。

- 上記試験法記載の配合組成からなる皮膚外用剤を調製し、「表2」記載の薬剤を用いて美白効果を比較した。結果を「表2」に示す。

表 2

薬剤	配合量(重量%)	効果
無添加	0	×
ハイドロキノン	1. 0	△
ムサリ抽出物	0. 1	△
ムサリ抽出物	1. 0	○
ムサリ抽出物	1 0. 0	◎

「表2」より明らかなように、ムサリ抽出物を配合したローションは、優れた皮膚美白効果を有することが認められた。

15

次に、チロシナーゼ活性抑制効果について、下記の(1)及び(2)の測定により、チロシナーゼ発現阻害効果を確認した。

(1) チロシナーゼプロモーター活性変化の測定

- 20 マウス由来B 1 6メラノーマ培養細胞にチロシナーゼプロモーターをルシフェラーゼ遺伝子に結合させたベクターを遺伝子導入した。3時間後に、上

記で得られたムサリ抽出物を添加（0，0．001，0．002％）し、4
8時間後に細胞を溶解し、プロモーター活性を測定した。内部標準としてベ
ータガラクトシダーゼ遺伝子を導入し、活性値を正規化した。この結果を図
1に示した。比較として、SV40プロモーター、TFEC遺伝子プロモ
ーター活性変化を併記した。また、プロモーター活性量はムサリ抽出物無添加
5の場合を1とした。図1よりムサリ抽出物が、チロシナーゼプロモーター活
性量を抑制している事が分かる。

（2）チロシナーゼタンパク発現量変化の測定

10 マウス由来B16メラノーマ培養細胞にムサリ抽出物を添加（0，0．0
01，0．002％）し、24時間後に細胞を溶解した。これを、抗チロシ
ナーゼ抗体を使用して、ウエスタンブロット法によりチロシナーゼタンパク
をバンドとして検出、その強度をデンスitomーターで数値化して、図2に示
した。比較として、ERK2及びアクチンタンパク量を併記した。また、タ
15ンパク量はムサリ抽出物無添加の場合を1とした。図2よりムサリ抽出物が、
チロシナーゼタンパク発現量を抑制している事が分かる。

以上の（1）及び（2）の結果より、ムサリ抽出物はチロシナーゼの発現
量をプロモーターレベルで抑制する効果があることを確認した。

20 以下に、本発明の種々の剤型による美白用皮膚外用剤の配合例を実施例と
して挙げる。いずれも、皮膚美白効果に優れた安定性及び安全性の高い美白
用皮膚外用剤である。配合量は重量％を表す。

実施例1 美白用バニシングクリーム

25	ステアリン酸	6．0
	ソルビタンモノステアリン酸エステル	2．0

10

ポリオキシエチレン (20モル)

ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
-------------------	-----

アルブチン	7.0
-------	-----

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
------------	------

5 プロピレングリコール	10.0
--------------	------

ムサリ抽出物	0.0001
--------	--------

防腐剤・酸化防止剤	適量
-----------	----

香料	適量
----	----

イオン交換水	残余
--------	----

10 (製法)

イオン交換水にムサリ抽出物とアルブチン及びプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却する。

15

実施例2 美白用中性クリーム

ステアリルアルコール	7.0
------------	-----

ステアリン酸	2.0
--------	-----

水添ラノリン	2.0
--------	-----

20 4-tert-ブチル-4'-tert-メトキシジベンゾイルメタン	3.5
-------------------------------------	-----

スクワラン	5.0
-------	-----

2-オクチルドデシリアルコール	6.0
-----------------	-----

ポリオキシエチレン (25モル) セチルアルコールエーテル	3.0
-------------------------------	-----

グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
-------------------	-----

25 胎盤抽出物	0.1
----------	-----

プロピレングリコール	5.0
------------	-----

ムサリ抽出物	10.0
香料	適量
防腐剤・酸化防止剤	適量
イオン交換水	残余

5 (製法)

イオン交換水にムサリ抽出物、胎盤抽出物及びプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却する。

10

実施例3 美白用コールドクリーム

固型パラフィン	5.0
蜜ロウ	10.0
ワセリン	15.0
15 流動パラフィン	41.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン（20モル）	2.0
ソルビタンモノラウリン酸エステル	
コウジ酸	2.0
20 4- <i>t</i> -ブチル-4'- <i>t</i> -メトキシジベンゾイルメタン	3.5
石鹼粉末	0.1
硼砂	0.2
ムサリ抽出物	0.1
イオン交換水	残余
25 香料	適量
防腐剤・酸化防止剤	適量

12

(製法)

- イオン交換水にムサリ抽出物、コウジ酸、石鹼粉末および硼砂を加え加熱溶解して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例4 美白用乳液

ポリオキシエチレン（20モル）

10	ポリオキシプロピレン（2モル）セチルアルコール	1.0
	オクチルパーメトキシシンナメート	3.5
	シリコーンKF96（20cs）（信越化学工業）	20.0
	流動パラフィン（中粘度）	3.0
	プロピレングリコール	5.0
15	アルブチン	2.0
	亜硫酸水素ナトリウム	0.03
	グリセリン	2.0
	エタノール	15.0
	カルボキシビニルポリマー	0.3
20	ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
	KOH	適量
	防腐剤	適量
	ムサリ抽出物	20.0
	イオン交換水	残余

25 (製法)

イオン交換水とエタノールにムサリ抽出物の含水アルコール抽出物及びア

13

ルブチンを加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保つ（水相）。他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却する。

5

実施例5 美白用乳液

ポリオキシエチレン（20モル）

	ポリオキシプロピレン（2モル）セチルアルコール	1.0
	シリコーンKF96（20cs）（信越化学工業）	2.0
10	流動パラフィン（中粘度）	3.0
	プロピレングリコール	5.0
	アスコルビン酸グルコシド	5.0
	オクチル-p-メトキシシンナメート	3.5
	グリセリン	2.0
15	エタノール	15.0
	カルボキシビニルポリマー	0.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
	KOH	適量
	防腐剤	適量
20	ムサリ抽出物	7.0
	イオン交換水	残余
	（製法）	

イオン交換水とエタノールにムサリ抽出物を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保つ（水相）。他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、

25

30℃まで冷却する。

実施例6 美白用乳液

ポリオキシエチレン (20モル)

5	ポリオキシプロピレン (2モル) セチルアルコール	1.0
	シリコーンKF96 (20cs) (信越化学工業)	2.0
	流動パラフィン (中粘度)	3.0
	プロピレングリコール	5.0
	グリセリン	2.0
10	4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	3.5
	エタノール	15.0
	カルボキシビニルポリマー	0.3
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.1
	KOH	適量
15	防腐剤	適量
	胎盤抽出物	5.0
	ムサリ抽出物	0.001
	イオン交換水	残余
	(製法)	
20	イオン交換水とエタノールにムサリ抽出物および胎盤抽出物を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保つ (水相)。他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却する。	

実施例7 美白用乳液

15

	ポリオキシエチレン (20 モル)	
	ポリオキシプロピレン (2 モル) セチルアルコール	1. 0
	シリコーンKF96 (20 c s) (信越化学工業)	2. 0
	流動パラフィン (中粘度)	3. 0
5	プロピレングリコール	5. 0
	グリセリン	2. 0
	エタノール	15. 0
	カルボキシビニルポリマー	0. 3
	ヒドロキシプロピルセルロース	0. 1
10	KOH	適 量
	防腐剤	適 量
	コウジ酸	3. 0
	ムサリ抽出物	3. 0
	イオン交換水	残 余

15 (製法)

- イオン交換水とムサリ抽出物およびコウジ酸を加温溶解し、更にプロピレングリコール以下の水溶性成分を溶解して、70℃に保つ (水相)。他の油性成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後、よくかきまぜながら、30℃まで冷却する。

実施例8 美白用乳液

	ステアリン酸	1. 5
	セチルアルコール	0. 5
25	蜜ロウ	2. 0
	ポリオキシエチレン (20 モル) モノオレイン酸エステル	1. 0

16

	グリセリンモノステアリン酸エステル	1. 0
	エタノール	10. 0
	アルブチン	20. 0
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
5	プロピレングリコール	5. 0
	ムサリ抽出物	0. 5
	イオン交換水	残 余
	香料	適 量
	防腐剤・酸化防止剤	適 量

10 (製法)

- イオン交換水にムサリ抽出物、アルブチン及びプロピレングリコールを加え加熱溶解して70℃に保つ（水相）。エタノールに香料を加えて溶解する（アルコール相）。他の油性成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行いホモミキサーで均一に乳化する。これをかきまぜながらアルコール相を加える。その後かきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例9 美白用乳液

	マイクロクリスタリンワックス	1. 0
20	蜜ロウ	2. 0
	ラノリン	2. 0
	流動パラフィン	20. 0
	スクワラン	10. 0
	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0
25	ポリオキシエチレン（20モル）	1. 0
	ソルビタンモノオレイン酸エステル	

	アルブチン	5. 0
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
	トラネキサム酸	5. 0
	プロピレングリコール	7. 0
5	ムサリ抽出物	0. 1
	4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	3. 5
	イオン交換水	残 余
	香料	適 量
	防腐剤・酸化防止剤	適 量

10 (製法)

イオン交換水にムサリ抽出物、アルブチン、トラネキサム酸及びプロピレングリコールを加え加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保つ（油相）。油相をかきまぜながら、この油相に水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

実施例10 美白用ゼリー

	95%エタノール	10. 0
	ジプロピレングリコール	15. 0
20	ポリオキシエチレン（15モル）オレイルアルコールエーテル	2. 0
	アルブチン	0. 5
	亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
	アスコルビン酸ジステアレート	0. 5
25	カルボキシビニルポリマー（商品名：カーボポール941）	1. 0
	苛性カリ	0. 15

18

L-アルギニン	0.1
ムサリ抽出物	2.0
香料	適量
防腐剤	適量
5 イオン交換水	残余
(製法)	

- イオン交換水にムサリ抽出物、アルブチン及びカーボポール941を均一に溶解し、一方95%エタノールにジプロピレングリコール、ポリオキシエチレン(15モル)オレイルアルコールエーテル、その他の成分を溶解し、
- 10 水相に添加する。ついで苛性カリ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

実施例11 美白用ピールオフ型パック

(アルコール相)

95%エタノール	10.0
15 ポリオキシエチレン(15モル)オレイルアルコールエーテル	2.0
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	3.5
防腐剤	適量
香料	適量
20 (水相)	
ムサリ抽出物	3.0
アルブチン	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	12.0
25 グリセリン	3.0
ポリエチレングリコール1500	1.0

イオン交換水

残 余

(製法)

80℃にて水相を調製し、50℃に冷却する。ついで室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷する。

5

実施例 12 美白用粉末入りパック

(アルコール相)

9.5%エタノール

2.0

防腐剤

適 量

10 香 料

適 量

色 剤

適 量

アスコルビン酸ジオレート

1.0

(水相)

ムサリ抽出物

7.0

15 アルブチン

1.0

プロピレングリコール

7.0

亜鉛華

25.0

カオリン

20.0

イオン交換水

残 余

20 (製法)

室温にて水相を均一に調製する。ついで室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合する。

実施例 13 美白用吸水軟膏

25 ワセリン

40.0

ステアリルアルコール

18.0

20

	モクロウ	20.0
	ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	0.25
	グリセリンモノステアリン酸エステル	0.25
	胎盤抽出物	1.0
5	ムサリ抽出物	10.0
	イオン交換水	残余
	(製法)	

- イオン交換水にムサリ抽出物、胎盤抽出物を加え、70℃に保つ（水相）。他の成分を70℃にて混合溶解する（油相）。上記水相に油相を添加し、ホモミキサーで均一に乳化後、冷却する。
- 10

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、美白効果に優れ、安全性及び安定性の高い美白用皮膚外用剤及び皮膚の美白方法を提供できる。本発明の美白効果、メラニン生成抑制効果、チロシナーゼ活性抑制効果は、本発明によって新たに見出されたものであり、優れた応用を期待できるものである。
- 15

21

請求の範囲

1. ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物を含有することを特徴とする美白用皮膚外用剤。
- 5 2. 前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物が、ムサリ (慣用名; Musali、学名; *Withania somnifera*) であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の美白用皮膚外用剤。
3. 前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物の含有量が、美白用皮膚外用剤全量に対して0.0001～
10 20.0重量%であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の美白用皮膚外用剤。
4. 前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物の含有量が、美白用皮膚外用剤全量に対して0.0001～
15 20.0重量%であることを特徴とする請求の範囲第2項記載の美白用皮膚外用剤。
5. 請求の範囲第1項記載の美白用皮膚外用剤を皮膚に適用することを特徴とする皮膚の美白方法。
6. 請求の範囲第2項記載の美白用皮膚外用剤を皮膚に適用することを特徴とする皮膚の美白方法。
- 20 7. ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物からなることを特徴とするメラニン生成抑制剤。
8. 前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物が、ムサリ (慣用名; Musali、学名; *Withania somnifera*) であることを特徴とする請求の範囲第7項記載のメラニン生成抑制剤。
- 25 9. ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物の抽出物からなることを特徴とするチロシナーゼ活性抑制剤。

22

10. 前記ナス科 (Solanaceae) ウィザニア (Withania) 属植物が、ムサリ (慣用名 ; Musali、学名 ; *Withania somnifera*) であることを特徴とする請求の範囲第9項記載のチロシナーゼ活性抑制剤。

1 / 1

図 1

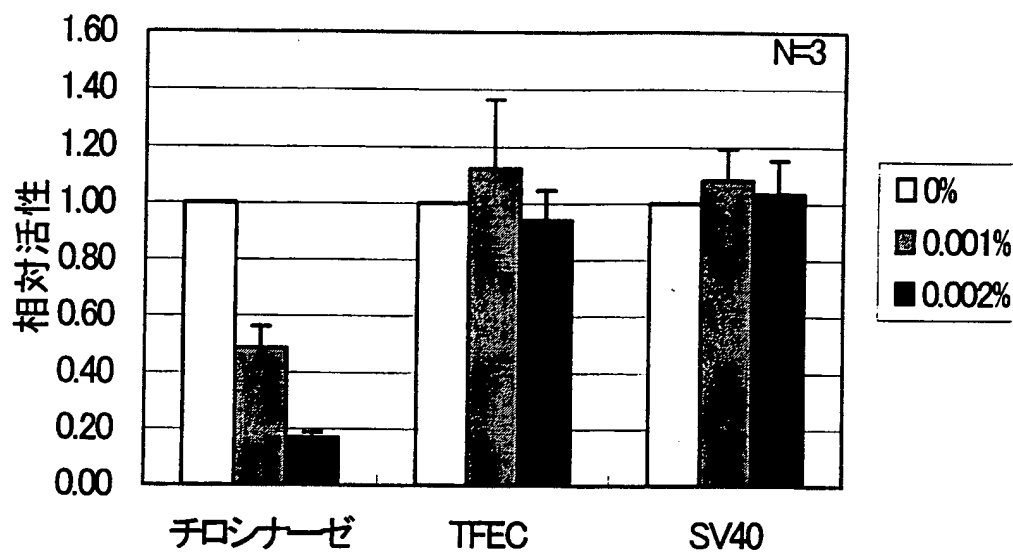
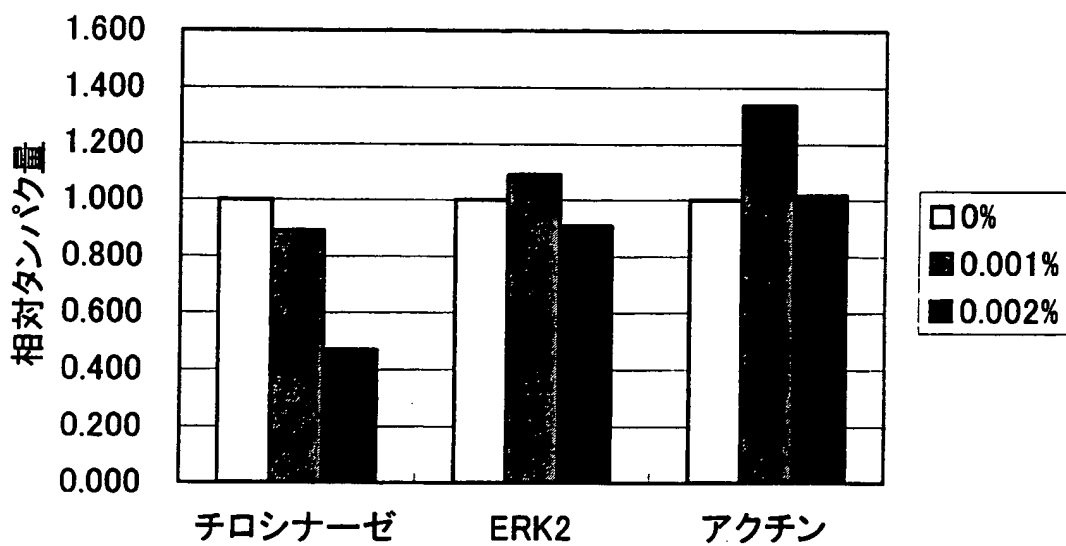


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 7/48, 35/78, C12N 9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K 7/00 - 7/50, 35/78 - 35/84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-36216, A (Pola Chemical Industries Inc.), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	1-4, 7-10
A	JP, 10-45541, A (Pola Chemical Industries Inc.), 17 February, 1998 (17.02.98) (Family: none)	1-4, 7-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 August, 2000 (30.08.00)

Date of mailing of the international search report
12 September, 2000 (12.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03717

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5,6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 and 6 include methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 7/48, 35/78, C12N 9/99

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 7/00 - 7/50, 35/78 - 35/84

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-36216 A (ポーラ化成工業株式会社) 10 2月 1998 (10.02.98) ファミリーなし	1-4, 7-10
A	JP 10-45541 A (ポーラ化成工業株式会社) 17 2月 1998 (17.02.98) ファミリーなし	1-4, 7-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.08.00

国際調査報告の発送日

12.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際出願番号 PCT/JP00/03717

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。